

(11)Publication number : 09-040578
(43)Date of publication of application : 10.02.1997

A61K	38/00
A61K	38/00
C07K	5/08
C07K	5/083
C07K	5/097
C07K	5/10
C07K	5/103
C07K	5/11
C07K	5/117
C07K	7/06
C07K	7/08
C07K	14/46

(72)Inventor : SHIMAZAKI KEIICHI
SAITO ATSUSHI

i

11

The Los Angeles Times
5 IC 15

Panama City News
Panama City News

as the derivative. Furthermore, the amount of the blended active ingredient of the antiparasitic agent is preferably $\geq 1\text{mg}$ based on 1kg body weight in the case of an oral agent, $\geq 0.2\text{mg}$ based on 1kg body weight in the case of a parenteral injection and 0.05-100mg based on 1kg body weight in the case of a preparation for external use.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 19.03.2002

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

*** NOTICES ***

JPO and NCIPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

TECHNICAL PROBLEM

[Problem(s) to be Solved by the Invention] Although it looked forward to the antiparasitic drug with few side effects so that clearly from said conventional technique, the actual condition was that the matter which was still excellent is not known. This invention is made in view of the situation as above, and aims at having little and effective prevention and a curative effect, and offering an antiparasitic drug with few side effects to the parasitic disease of Homo sapiens and livestock, a pet, etc.

[Translation done.]

*** NOTICES ***

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention relates to an antiparasitic drug. This invention relates to the drugs which prevent and treat the various diseases generated to those animals by the helminth or protozoa which is parasitic on animals, such as Homo sapiens and livestock, and a pet, in more detail. In addition, in the following publications, a worm means parasitism nature living things other than microorganisms, such as bacteria, a fungus, and a virus, and vocabulary called antimicrobial activity means bacteriostasis or the operation to sterilize for microorganisms, such as bacteria, a fungus, and a virus.

[0002]

[Description of the Prior Art] If it sees from a global visual field, the rate of infection of helminthiasis (the protozoiasis, helminthic disease) is also high, and it is still sacrificing many victims in the area where a specific area or plumbing equipment is not ready. Moreover, it is tended to also suffer pets, such as livestock, such as a cow, a sheep, Buta, a goat, and a fowl, a dog, and a cat, from the disease by the worm. There is protozoiasis by the helminthic disease by a roundworm, a nematode, a hookworm, a pinworm, the whipworm, the pilus insect, the tapeworm, a fluke, etc. or malaria, the toxoplasma, new MOSHISUCHIKARINI, an amoeba, etc. in the disease by the worm, and there is the description in the host or a parasitism location by each worm.

[0003] Though a life-[a worm] crisis serious for a host is not given, especially in the livestock industry etc., the economical damage of the feed efficiency and growth rate of an animal decreasing, and dealing a stroke to production of cow's milk, wool, etc. is serious. Moreover, trespass of the worm to a pet is a big problem for people closely concerned with a pet. Such helminthiasis is received now. Pyrimidine derivatives, such as pyrantel pamoate, The Benz imidazole derivatives, such as albendazole and mebendazole, Parasiticides, such as piperazine derivatives, such as isoquinoline derivatives, such as praziquantel, piperazine phosphate, and citric-acid dimethyl cull BAMAJIN, Pyrimidine derivatives, such as nitroimidazole derivatives, such as metronidazole, and sulfamethoxazole-trimethoprim, Diamidine system matter, such as alkaloid system matter, such as quinine, and pentamidine isetionate, antiprotozoan drugs, such as antibiotics, such as quinoline system matter, such as 8-amino quinoline, and a tetracycline, are used (a Japanese clinical one --) 513rd page - 520th page, 1991, and "edition animal-drugs tool 1991 Catalog" Japan animal drug-regulatory-affairs association, the 217-218th page, 1991. However, these drugs have faults which are not desirable, such as activity strict prohibition to side effects, such as abdominal pain, nausea, diarrhea, and vomiting, and a grvida.

[0004] On the other hand, lactoferrin is iron affinity protein which exists in the body fluid of mammalian including Homo sapiens, such as milk and saliva, a tear, and membrane secretion liquid, and it is known that an antibacterial action is shown to harmful microorganisms, such as Escherichia coli, a yeast infection bacillus, and the Clostridium bacillus, [journal OBU PEDIATORIKUSU (Journal of Pediatrics), the 94th volume, the 1st page, and 1979]. Moreover, having an antibacterial action by the concentration of 0.5-30mg/ml is known to Staphylococcus and an enterococcus [journal OBU daily Science (Journal of Dairy Science), the 67th volume, the 606th page, and 1984].

[0005] The artificers of this invention did not have the side effect (for example, antigenic) which is not desirable paying attention to antibacterial [of lactoferrin], moreover, from non-decomposed lactoferrin, found out having antibacterial [strong thermal resistance and antibacterial / strong], and already performed patent application (JP,5-320068,A).

[0006] Moreover, the artificers of this invention isolate the peptide which has strong antimicrobial activity from the decomposition product of lactoferrin. The antibacterial peptide which compounds the derivative of the peptides which have the same amino acid sequence as those peptides, or those peptides, and consists of 20 amino acid residue (JP,5-92994,A), The antibacterial peptide which consists of 11 amino acid residue (JP,5-78392,A), The antibacterial peptide which consists of six amino acid residue (JP,5-148297,A), Patent application of the antibacterial peptide (JP,5-148296,A) which consists of five amino acid residue, and the antibacterial peptide (JP,5-148295,A) which consists of 3-6 amino acid residue was already carried out, respectively.

[0007] Furthermore, the artificers of this invention found out that there were the operation (JP,6-48955,A) and nerve growth factor production acceleration operation (JP,5-23557,A) which promote fibrocyte growth [according to an epidermal growth factor to lactoferrin hydrolyzate] according to a cerebral protective action (Japanese-Patent-Application-No. No. 327738 [four to] official report) to the derivative of the peptide which has the same amino acid sequence as the matter which hydrolyzed lactoferrin with the acid or the enzyme, or these peptides, and already did patent application, respectively. Moreover, the approach (Japanese-Patent-Application-No. No. 255299 [63 to] official report) of carrying out separation purification of the lactoferrin from milk using the property which lactoferrin combines with heparin is also indicated.

[0008] Furthermore, the artificers of this invention found out that the peptide which has the same amino acid sequence as the matter which hydrolyzed lactoferrin and lactoferrin with the acid or the enzyme had prevention and a curative effect to the parasitogenic disease of an aquatic animal, and already did patent application (JP,7-145069,A). However, that the peptide which has the same amino acid sequence as these lactoferrin, the decomposition product of those, and a decomposition product is effective in the parasitic disease by protozoa or a helminth etc. which is parasitic on pets, such as livestock, such as Homo sapiens and a cow, a sheep, Buta, a goat, and a fowl, a dog, and a cat, also has no periodical which was not known conventionally and indicated such data.

[0009]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] Although it looked forward to the antiparasitic drug with few side effects so that clearly from said conventional technique, the actual condition was that the matter which was still excellent is not known. This invention is made in view of the situation as above, and aims at having little and effective prevention and a curative effect, and offering an antiparasitic drug with few side effects to the parasitic disease of Homo sapiens and livestock, a pet, etc.

[0010]

[Means for Solving the Problem] This invention provides either of the array number 1 to the array numbers 31 with the antiparasitic drug which contains the derivative of the peptide which has the amino acid sequence of a publication, and these peptides permitted pharmacologically, the salts (these may be hereafter indicated to be "peptides" collectively) of these peptides permitted pharmacologically, or two or more sorts of such mixture as an active principle as what solves the aforementioned technical problem.

[0011]

[Embodiment of the Invention] When manufacturing from lactoferrin the peptides which are the active principle of the antiparasitic drug of this invention, the lactoferrin used as starting material commercial lactoferrin and the mammals (for example, Homo sapiens, a cow, a sheep, and a goat --) Skimmilks which are the processing objects of these milk, such as colostrum of a horse, transitional milk, nature milk, and late lactation milk, The lactoferrin separated from the whey etc. with the conventional method (for example, ion exchange chromatography), The preparation which is the metal saturation or partial-saturation lactoferrin to which the chelate of the metals, such as iron, copper, zinc, and manganese, was carried out, and manufactured APORAKUTOFERIN which carried out the deferrization of them by the

hydrochloric acid, the citric acid, etc., and APORAKUTOFERIN by the commercial item or the well-known approach can also be used.

[0012] The peptides used in this invention are the mixture of the salts of the derivatives of the peptides which have the same amino acid sequence as the peptides obtained from the decomposition product of lactoferrin by the separation means, and these peptides, and a homologous amino acid sequence, and these peptides, and these peptides permitted pharmacologically, or such arbitration, and it can also be chemically compounded by the well-known approach. These peptides can be obtained by the approach indicated by each invention of said JP,5-92994,A, JP,5-78392,A, JP,5-148297,A, JP,5-1498296,A, and JP,5-148295,A, for example.

[0013] The peptide obtained by the aforementioned approach can illustrate the peptide which has the following amino acid sequence, its derivative, or salts as a desirable mode. For example, the peptide which has the amino acid sequence of the array numbers 1, 2, and 27, The salts or its derivative (JP,5-78392,A), the peptide that has the amino acid sequence of the array numbers 3, 4, 5, and 6, The salts or its derivative (JP,5-148297,A), the peptide that has the amino acid sequence of the array numbers 7, 8, 9, and 31, The salts or its derivative (JP,5-148296,A), the peptide that has the amino acid sequence of the array numbers 10-21, They are the salts or its derivative (JP,5-148295,A), the peptide that has the amino acid sequence of 26, 28, 29, and 30 from the array number 22, its salts, or its derivative (JP,5-92994,A).

[0014] As salts of said peptide permitted pharmacologically, acid addition salts, such as a hydrochloride, phosphate, a sulfate, citrate, a lactate, and a tartrate, can be illustrated, and the derivative which acylated amidation or the amino group for the carboxyl group can be illustrated as a derivative. The obtained peptides have very low toxicity, as shown in the example 4 of a trial, and by the well-known approach, it can be suitably used as drugs, such as a tablet, a capsule, trochiscus, syrups, a granule, powder, and injections, and can be used also as an ointment, the liquefied paint, lotions, an aerosol (spray) agent, a suppository, etc. A medicine can be prescribed for the patient also by mixing suitably to food, feed, potable water, etc. further again.

[0015] Although it can choose suitably according to a symptom etc., even if few per 1kg of field coalesce piles of an oral agent, even if the loadings of the peptides which are the active principle of the antiparasitic drug of this invention are desirably 0.1mg less than per 1kg of field coalesce piles of 1mg or more and injections, in the case of 0.2mg or more and external preparations, they are 0.05-100mg perg desirably 0.02mg.

[0016] Next, the example of a trial is shown and the effectiveness of the peptides which are the active principle of the antiparasitic drug of this invention etc. is explained in detail.

the example 1 of a trial -- this trial investigates the parasiticide effectiveness of peptides -- it went to accumulate.

The peptide of the array number 26 manufactured by the approach of the example 1 of test-method reference 1) 0microg (contrast)/ml 100microg/ml It is a toxoplasma to D-MEM1%BSA (the alteration minimum need culture medium of Dulbecco which contains BSA 1%) contained by each

[1000microg //ml] concentration. Gon dee (Toxoplasma gondii) suspension () [Cornelisen]

Separation was added by the approach [logy [a parasite] (Parasitology), the 83rd volume, 103rd page - the 108th page, and 1981], and culture was performed at 37 degrees C for 30 minutes or 1 hour, 2 hours, and 4 hours. After culture termination, at-long-intervals alignment separation of each culture medium is carried out for 1,200x g or 10 minutes, worms are collected, a phosphate buffer solution (PBS) performs washing 3 times, and it is 1x10⁶ to D-MEM1%BSA again. It suspended by the individual / parasitic concentration of ml. PBS containing equivalent 0.5% trypan blue is added to 5micro of such suspension 1, and it is a bottom toxoplasma of a speculum. Counting of the survival rate of gon dee (Toxoplasma gondii) was performed.

2) a trial result -- the result of this trial is as being shown in drawing 1 . Drawing 1 is a toxoplasma. The survival rate of gon dee (Toxoplasma gondii) is shown, an axis of ordinate and an axis of abscissa show a parasitic survival rate (the worm which is not dyed comparatively) and culture time amount, respectively, and O, -, and ** show the culture medium which contains the peptide of the culture medium which contains the peptide of contrast and the array number 26 ml 100microg /, respectively,

and the array number 26 ml 1000microg /.

[0017] In the culture medium which contains the peptide of the array number 26 in a parasitic survival rate ml 100microg /to being changeless 4 hours after culture in a control group, so that clearly from drawing 1 In the culture medium with which the survival rates of the worm of 1, 2, and 4 hours after are 64%, 51%, and 5%, respectively, and contain the peptide of the array number 26 ml 1000microg /, each survival rate of the worm more than after 30 minutes was 5% or less. From this result, it was admitted that the parasiticide effectiveness was in the peptide of the array number 26. In addition, although the class of peptide was changed and examined, the almost same result was obtained.

the example 2 of a trial -- this trial investigates the parasitic intracellular trespass inhibition effectiveness of peptides using a mouse germ cell -- it went to accumulate.

1) a test-method mouse germ cell (a research (ParasitologyResearch) Omata's and others approach [parasite logy -) Preparation by the 75th volume, 189th page - the 193rd page, and 1990] in D-MEM10% FBS (the alteration minimum need culture medium of Dulbecco which contains FBS 10%) After culture, It is kept warm in PBS which contains a trypsin 0.025%, cells are collected according to 800xg and the centrifugal separation for 10 minutes, and it suspends by 5×10^4 cell / concentration of ml to D-MEM10% FBS again, and is a culture plate (diameter of 15mm.) every [200micro / l] about this, respectively. It wound around Matsunami glass company make, and cultivated at 37 degrees C one whole day and night. Toxoplasma which performed processing with the peptide of the array number 26 by the same approach as the example 1 of a trial into the culture medium of this mouse germ cell for 0 hour or 15 minutes, 30 minutes, 1 hour, 2 hours, and 4 hours 0.1ml of culture medium of gon dee (Toxoplasma gondii) was added, and it cultivated at 37 more degrees C. These 18 hours after, the plate was washed in PBS and the methanol performed the Giemsa stain after immobilization. Toxoplasma to 500 mouse germ cells Counting of the rate of a gon dee (Toxoplasma gondii) parasitism cell was carried out, and it asked for the rate of infection.

2) a trial result -- the result of this trial is as being shown in drawing 2 . Drawing 2 is a toxoplasma. The rate of infection of the mouse germ cell by gon dee (Toxoplasma gondii) is shown, an axis of ordinate and an axis of abscissa show the processing time by the peptide of the rate of infection of a mouse germ cell, and the parasitic array number 26, respectively, and O, -, and ** show the culture medium which contains the peptide of the culture medium which contains the peptide of contrast and the array number 26 ml 100microg /, respectively, and the array number 26 ml 1000microg /.

[0018] As opposed to the parasitic rate of infection being 78% or more in a control group till processing-time 4 hours so that clearly from drawing 2 by peptide 100microg of array number 26/ml 1, 2, and the rate of infection by the worm after processing for 4 hours for 15 minutes and 30 minutes It was 80%, 58%, 35%, 20%, and 8%, respectively, and the rates of infection by the worm 30 minutes and after processing for 1 hour or more were 16% and 10% or less in peptide 1000microg of array number 26/ml, respectively. From this result, it was admitted that the parasitic intracellular trespass inhibition effectiveness was in the peptide of the array number 26. In addition, although the class of peptide was changed and examined, the almost same result was obtained.

the example 3 of a trial -- this trial investigates the vermination prevention effectiveness of peptides like the example 2 of a trial using a mouse -- it went to accumulate.

1) With the test method of the example 1 of a test-method trial, and the same approach, it is a toxoplasma. They are 100 toxoplasmas, respectively to the abdominal cavity of the mouse of each [after dealing with gon dee (Toxoplasma gondii) suspension by ml for 4 hours in peptide 0microg of array number 26/ml (contrast), 100microg / ml / /, and 1000microg /] five groups. Gon dee (Toxoplasma gondii) was poured in. Then, it acted as the monitor of the survival of a rear-spring-supporter mouse in 30 days.

2) a trial result -- the result of this trial is as being shown in a table 1. A table 1 shows change of the number surviving of the mouse after parasitic impregnation.

[0019] As opposed to the example of all [five animal] having died from the group (control group) which poured in the peptide non-processed worm even nine days after impregnation so that clearly from a table 1 By the group which poured in the worm with which it dealt by ml for 4 hours in peptide

100microg of array number 26/ml, and 1000microg /, all examples survived nine days after impregnation, respectively, and four examples survived among five examples 30 days after impregnation by 1000 moremicrog [ml] treatment group. From this result, it was checked using the actual living body that the parasiticide effectiveness is in the peptide of the array number 26. In addition, although the class of peptide was changed and examined, the almost same result was obtained.

[0020]

[A table 1]

試 験 群	生 存 率 (%)	
	注入 9 日後	注入 3 0 日後
対 照 群	0	0
1 0 0 μ g / m l 処置群	1 0 0	2 0
1 0 0 0 μ g / m l 処置群	1 0 0	8 0

[0021] the example 4 of a trial -- this trial investigates the acute toxicity of peptides -- it went to accumulate.

1) The male and the female were divided into four groups (one groups [five]) at random using the both sexes of the rat (from Japan SLC to purchase) of CD (SD) system of 6 weeks old of test methods, respectively.

[0022] The peptide of the array number 26 manufactured by the same approach as the example 1 of reference per [1000] weight of 1kg or at a rate of 2000mg was dissolved in water for injection (Otsuka Pharmaceutical make), single time forcible internal use was carried out using the needle with a metal ball at a rate of 4ml per weight of 100g, and acute toxicity was examined.

2) a trial result -- the example of death was not accepted in the group which prescribed this peptide for the patient at a rate of 1000 mg/kg weight or 2000 mg/kg weight as a result of this trial. Therefore, fifty percent lethal dose of this peptide is more than 2000mg [/kg] weight, and it became clear that toxicity is very low. In addition, although the trial with the same said of other peptides was performed, the almost same result was obtained.

Cow lactoferrin (sigma company make) 50mg of example of reference 1 marketing was dissolved in 0.9ml of purified water, the hydrochloric acid of a decinormal adjusted pH to 2.5, swine pepsin (sigma company make) 1mg of back marketing was added, and it hydrolyzed at 37 degrees C for 6 hours. Subsequently, pH was adjusted to 7.0 by the sodium hydroxide of a decinormal, it heats for 10 minutes at 80 degrees C, and deactivation of the enzyme was carried out, it cooled to the room temperature, at-long-intervals alignment separation was carried out by 15,000rpm for 30 minutes, and transparent supernatant liquid was obtained. The vacuum drying of the fraction which applies 100micro of this supernatant liquid l to the high performance chromatography using TSK gel ODS-120T (TOSOH CORP. make), is eluted in 20% acetonitrile which contains TFA (trifluoroacetic acid) 0.05% for 10 minutes after sample impregnation by the 0.8ml rate of flow for /, is eluted in the gradient of 20 - 60% of acetonitrile which contains TFA 0.05% for 30 minutes the back, and is eluted in 24 - 25 minutes was collected and carried out. The fractions which dissolve this dry matter in purified water by 2% (W/V) of concentration, are missing from the high performance chromatography using TSK gel ODS-120T (TOSOH CORP. make) again, are eluted in 24% acetonitrile which contains TFA 0.05% for 10 minutes after sample impregnation by the 0.8ml rate of flow for /, are eluted in the gradient of 24 - 32% of acetonitrile which contains TFA 0.05% for 30 minutes the back, and are eluted in 33.5 - 35.5 minutes were collected. The above-mentioned actuation was repeated 25 times, and carried out the vacuum drying, and peptide about 1.5mg was obtained.

[0023] The above-mentioned peptide was hydrolyzed with 6-N hydrochloric acid, and amino acid composition was analyzed with the conventional method using the amino acid analyzer. 25 Edman degradation was performed for the same sample using gaseous-phase C KUENSA (applied biotechnology systems company make), and the array of 25 amino acid residue was determined.

Moreover, it checked that a disulfide bond existed with the disulfide bond analysis method [Analytical Biochemistry (Analytical Biochemistry), the 67th volume, the 493rd page, and 1975] using DTNB [a 5 and 5-dithio-screw (2-nitro benzoic acid)].

[0024] Consequently, having the amino acid sequence of a publication for the array number 26 which this peptide consisted of 25 amino acid residue, the 3rd and the 20th cysteine residue carried out the disulfide bond, two amino acid residue combined with N-end side from the 3rd cysteine residue, and five amino acid combined with C-end side from the 20th cysteine residue, respectively was checked. Example of reference 2 peptide automatic synthesizer unit (Pharmacia LKB Biotechnology, Inc. make.) Based on the solid-phase-peptide-synthesis method [journal OBU chemical society Perkin I (Journal of Chemical Society Perkin I), the 538th page, and 1981] by German shepherd etc., the peptide was compounded as follows using LKBBiolynx4170.

[0025] Added N and N-dicyclohexylcarbodiimide, the anhydride of desired amino acid was made to generate, and this Fmoc-amino acid anhydride was used [amino acid / which protected the amine functional group by 9-fluorenyl methoxycarbonyl group / [it may be indicated as the name (for example, Fmoc-asparagine) of Fmoc-amino acid or the amino acid of a Fmoc-proper below]] for composition. In order to manufacture a peptide chain, the Fmoc-asparagine anhydride equivalent to the asparagine residue of C-end is fixed to URUTOROSHIN A resin (Pharmacia LKB Biotechnology, Inc. make) by making a dimethylamino pyridine into a catalyst through the carboxyl group. Subsequently, this resin is washed by the dimethylformamide containing a piperidine, and the protective group of the amine functional group of C-end amino acid is removed. Coupling of the Fmoc-arginine anhydride which is equivalent to the 2nd from C-end of an after amino acid sequence was carried out to the deprotection amine functional group of the arginine fixed to resin through said C-terminal amino acid residue. The glutamine, the tryptophan, the glutamine, and the phenylalanine were fixed one by one like the following. After coupling of all amino acid was completed and the peptide chain of a desired amino acid sequence was formed, the solvent which consists of TFA, a 5% phenol, and 1% ethanediol 94% performed clearance of protective groups other than acetamide methyl, and desorption of a peptide, high speed liquid chromatography refined the peptide, this solution was condensed, it dried and peptide powder was obtained.

[0026] Amino acid composition was analyzed with the conventional method using the amino acid analyzer about the aforementioned peptide, and it checked having the amino acid sequence of a publication for the array number 10. Next, an example is shown, and about this invention, further, although explained concretely, this invention is not a detail and the thing limited to the following examples.

[0027] .

[Example]

The tablet of the following blending ratio of coal was manufactured per example 11 lock. It manufactured by the same approach as the example 2 of reference. Peptide of the array number 10 10.0 (mg)

Lactose monohydrate 30.0 Corn starch 19.8 Crystalline cellulose 28.0 Magnesium-silicate 5 hydrate 2.0 Magnesium stearate It kneads to homogeneity, adding sterilized water suitably into the mixture of the peptide of the 0.2 array number 10, lactose monohydrate, corn starch, and crystalline cellulose. At 50 degrees C, it dried for 3 hours, and magnesium-silicate 5 hydrate and magnesium stearate were added to the obtained dry matter, and it mixed to it, and tableted with the tableting machine with the conventional method. In addition, each raw material other than a peptide used the commercial item.

It dissolved in 1ml (Otsuka Pharmaceutical make) of example 2 water for injection at 10mg of peptide powder of the example number 26 of ** manufactured by the same approach as the example 1 of reference, and a rate of 9mg of sodium chlorides (Wako Pure Chem industrial company make), filtration sterilization of the pH was adjusted and carried out to about 7 with the sodium hydroxide (Wako Pure Chem industrial company make) and the hydrochloric acid (Wako Pure Chem industrial company make), it filled up ampul with 1ml at a time with the conventional method, and the antiparasitic drug for injection was manufactured.

It dissolved in 10ml (Otsuka Pharmaceutical make) of example 3 water for injection at 1mg of peptide powder of the example number 10 of ** manufactured by the same approach as the example 2 of reference, and a rate of 49.5mg of D-mannitols (Wako Pure Chem industrial company make), filtration sterilization of the pH was adjusted and carried out to about 7 in the water solution of phosphoric-acid buffer powder (Wako Pure Chem industrial company make), and it filled up the vial bottle with 1ml at a time with the conventional method, and it freeze-dried and the antiparasitic drug for injection was manufactured.

The ointment of the following blending ratio of coal was manufactured with the conventional method per 4100g of examples. In addition, each raw material other than a peptide used the commercial item.

[0028] It manufactured by the same approach as the example 1 of reference. Peptide of the array number 26 0.1 (g)

Squalane 10.0 White vaseline 8.0 Cetostearyl alcohol 8.0 Glycerol monostearate 2.0 Polyoxyethylene monostearate 1.0 Methyl parahydroxybenzoate 0.2 Propyl parahydroxybenzoate 0.1 1, 3-butylene glycol 2.5 Sterile purified water 68.1 [0029]

[Effect of the Invention] The effectiveness which this invention requires for the antiparasitic drug which contains peptides as an active principle, and is *(ed) by this invention is as follows as explained in detail above.

(1) There are few side effects.

(2) There is thermal resistance, and in water, it is fusibility, and since it is stable in a water solution, it is stable as drugs.

(3) Since a peptide has an antibacterial action, it does not need to use antiseptics in pharmaceutical-preparation-izing.

(4) Cytotoxicity is not shown to a normal cell but toxicity is shown only to a worm.

[0030]

[Layout Table] array number: -- die-length [of one array]: -- mold [of 11 arrays]: -- amino acid topology: -- class [of straight chain-like array]: -- description [of a peptide array]: -- this peptide and the peptide which contains this peptide as fragmentation. It sets in the following array and is R01. Cys The amino acid residue of the arbitration to remove is shown.

[0031] array: -- Lys R01 R01 R01 R01 Gln R01 R01 Met Lys Lys1 5 10 array number: -- die-length [of two arrays]: -- mold [of 11 arrays]: -- amino acid topology: -- class [of straight chain-like array]: -- description [of a peptide array]: -- this peptide and peptide which contains this peptide as fragmentation. It sets in the following array and is R01. Cys The amino acid residue of the arbitration to remove is shown.

[0032] array: -- Lys R01 R01 R01 R01 Gln R01 R01 Met Arg Lys1 5 10 array number: -- die-length [of three arrays]: -- mold [of six arrays]: -- amino acid topology: -- class [of straight chain-like array]: -- description [of a peptide array]: -- this peptide and peptide which contains this peptide as fragmentation. It sets in the following array and is R01. Cys The amino acid residue of the arbitration to remove is shown.

[0033] array: -- Arg R01 R01 R01 R01 Arg1 5 array number: -- die-length [of four arrays]: -- mold [of six arrays]: -- amino acid topology: -- class [of straight chain-like array]: -- description [of a peptide array]: -- this peptide and peptide which contains this peptide as fragmentation. It sets in the following array and is R01. Cys The amino acid residue of the arbitration to remove is shown.

[0034] array: -- Lys R01 R01 R01 R01 Arg1 5 array number: -- die-length [of five arrays]: -- mold [of six arrays]: -- amino acid topology: -- class [of straight chain-like array]: -- description [of a peptide array]: -- this peptide and peptide which contains this peptide as fragmentation. It sets in the following array and is R01. Cys The amino acid residue of the arbitration to remove is shown.

[0035] array: -- Lys R01 R01 R01 R01 Lys1 5 array number: -- die-length [of six arrays]: -- mold [of six arrays]: -- amino acid topology: -- class [of straight chain-like array]: -- description [of a peptide array]: -- this peptide and peptide which contains this peptide as fragmentation. It sets in the following array and is R01. Cys The amino acid residue of the arbitration to remove is shown.

[0036] array: -- Arg R01 R01 R01 R01 Lys1 5 array number: -- die-length [of seven arrays]: -- mold

[of five arrays]: -- amino acid topology: -- class [of straight chain-like array]: -- description [of a peptide array]: -- this peptide and peptide which contains this peptide as fragmentation. It sets in the following array and is R01. Cys The amino acid residue of the arbitration to remove is shown.

[0037] array: -- Arg R01 R01 R01 Arg1 5 array number: -- die-length [of eight arrays]: -- mold [of five arrays]: -- amino acid topology: -- class [of straight chain-like array]: -- description [of a peptide array]: -- this peptide and peptide which contains this peptide as fragmentation. It sets in the following array and is R01. Cys The amino acid residue of the arbitration to remove is shown.

[0038] array: -- Lys R01 R01 R01 Arg1 5 array number: -- die-length [of nine arrays]: -- mold [of five arrays]: -- amino acid topology: -- class [of straight chain-like array]: -- description [of a peptide array]: -- this peptide and peptide which contains this peptide as fragmentation. It sets in the following array and is R01. Cys The amino acid residue of the arbitration to remove is shown.

[0039] array: -- Arg R01 R01 R01 Lys1 5 array number: -- die-length [of ten arrays]: -- mold [of six arrays]: -- amino acid topology: -- class [of straight chain-like array]: -- description [of a peptide array]: -- this peptide and peptide which contains this peptide as fragmentation.

[0040] array: P he Gln Trp Gln Arg Asn1 5 array number: -- die-length [of 11 arrays]: -- mold [of five arrays]: -- amino acid topology: -- class [of straight chain-like array]: -- description [of a peptide array]: -- this peptide and peptide which contains this peptide as fragmentation.

[0041] array: P he Gln Trp Gln Arg1 5 array number: -- die-length [of 12 arrays]: -- mold [of four arrays]: -- amino acid topology: -- class [of straight chain-like array]: -- description [of a peptide array]: -- this peptide and peptide which contains this peptide as fragmentation.

[0042] array: -- Gln Trp Gln Arg1 array number: -- die-length [of 13 arrays]: -- mold [of three arrays]: -- amino acid topology: -- class [of straight chain-like array]: -- description [of a peptide array]: -- this peptide and the peptide which contains this peptide as fragmentation.

[0043] array: -- Trp Gln Arg1 array number: -- die-length [of 14 arrays]: -- mold [of five arrays]: -- amino acid topology: -- class [of straight chain-like array]: -- description [of a peptide array]: -- this peptide and the peptide which contains this peptide as fragmentation.

[0044] array: -- Arg Arg Trp Gln Trp1 5 array number: -- die-length [of 15 arrays]: -- mold [of four arrays]: -- amino acid topology: -- class [of straight chain-like array]: -- description [of a peptide array]: -- this peptide and peptide which contains this peptide as fragmentation.

[0045] array: -- Arg Arg Trp Gln1 array number: -- die-length [of 16 arrays]: -- mold [of four arrays]: -- amino acid topology: -- class [of straight chain-like array]: -- description [of a peptide array]: -- this peptide and the peptide which contains this peptide as fragmentation.

[0046] array: -- Trp Gln Trp Arg1 array number: -- die-length [of 17 arrays]: -- mold [of three arrays]: -- amino acid topology: -- class [of straight chain-like array]: -- description [of a peptide array]: -- this peptide and the peptide which contains this peptide as fragmentation.

[0047] array: -- Gln Trp Arg1 array number: -- die-length [of 18 arrays]: -- mold [of six arrays]: -- amino acid topology: -- class [of straight chain-like array]: -- description [of a peptide array]: -- this peptide and the peptide which contains this peptide as fragmentation.

[0048] array: -- Leu Arg Trp Gln Asn Asp1 5 array number: -- die-length [of 19 arrays]: -- mold [of five arrays]: -- amino acid topology: -- class [of straight chain-like array]: -- description [of a peptide array]: -- this peptide and peptide which contains this peptide as fragmentation.

[0049] array: -- Leu Arg Trp Gln Asn1 5 array number: -- die-length [of 20 arrays]: -- mold [of four arrays]: -- amino acid topology: -- class [of straight chain-like array]: -- description [of a peptide array]: -- this peptide and peptide which contains this peptide as fragmentation.

[0050] array: -- Leu Arg Trp Gln1 array number: -- die-length [of 21 arrays]: -- mold [of three arrays]: -- amino acid topology: -- class [of straight chain-like array]: -- description [of a peptide array]: -- this peptide and the peptide which contains this peptide as fragmentation.

[0051] array: -- Arg Trp Gln1 array number: -- die-length [of 22 arrays]: -- mold [of 20 arrays]: -- amino acid topology: -- class [of straight chain-like array]: -- description [of a peptide array]: -- this peptide and the peptide which contains this peptide as fragmentation. It sets in the following array and they are No. 2. Cys and No. 19 Cys is carrying out the disulfide bond.

[0052]

Array: Lys Cys Arg Arg Trp Gln Trp Arg Met Lys Lys Leu Gly Ala Pro 1 5 10 15 Ser Ile Thr Cys Val
 20 array number: -- die-length [of 23 arrays]: -- mold [of 20 arrays]: -- amino acid topology: -- class
 [of straight chain-like array]: -- description [of a peptide array]: -- this peptide and peptide which
 contains this peptide as fragmentation. In order that Cys* may prevent formation of a disulfide bond in
 the following array, the cysteine which embellished the thiol group chemically is shown.

[0053]

Array: Lys Cys* Arg Arg Trp Gln Trp Arg Met Lys Lys Leu Gly Ala Pro 1 5 10 15 Ser Ile Thr Cys*
 Val 20 array number: -- die-length [of 24 arrays]: -- mold [of 20 arrays]: -- amino acid topology: --
 class [of straight chain-like array]: -- description [of a peptide array]: -- this peptide and the peptide
 which contains this peptide as fragmentation. It sets in the following array and they are No. 2. Cys and
 No. 19 Cys is carrying out the disulfide bond.

[0054]

Array: Lys Cys Phe Gln Trp Gln Arg Asn Met Arg Lys Val Arg Gly Pro 1 5 10 15 Pro Val Ser Cys Ile
 20 array number: -- die-length [of 25 arrays]: -- mold [of 20 arrays]: -- amino acid topology: -- class
 [of straight chain-like array]: -- description [of a peptide array]: -- this peptide and peptide which
 contains this peptide as fragmentation. In order that Cys* may prevent formation of a disulfide bond in
 the following array, the cysteine which embellished the thiol group chemically is shown.

[0055]

Array: Lys Cys* Phe Gln Trp Gln Arg Asn Met Arg Lys Val Arg Gly Pro 1 5 10 15 Pro Val Ser Cys*
 Ile 20 array number: -- die-length [of 26 arrays]: -- mold [of 25 arrays]: -- amino acid topology: --
 class [of straight chain-like array]: -- description [of a peptide array]: -- this peptide and peptide which
 contains this peptide as fragmentation. It sets in the following array and they are No. 3. Cys and No. 20
 Cys is carrying out the disulfide bond.

[0056]

Array: Phe Lys Cys Arg Arg Trp Gln Trp Arg Met Lys Lys Leu Gly Ala 1 5 10 15 Pro Ser Ile Thr Cys
 Val Arg Arg Ala Phe 20 25 array number: -- die-length [of 27 arrays]: -- mold [of 11 arrays]: -- amino
 acid topology: -- class [of straight chain-like array]: -- description [of a peptide array]: -- this peptide
 and peptide which contains this peptide as fragmentation.

[0057]

array: Lys Thr Arg Arg Trp Gln Trp Arg Met Lys Lys 1 5 10 array number: -- die-length [of 28
 arrays]: -- mold [of 38 arrays]: -- amino acid topology: -- class [of straight chain-like array]: --
 description [of a peptide array]: -- this peptide and peptide which contains this peptide as
 fragmentation. It sets in the following array and they are No. 16. Cys and No. 33 Cys is carrying out the
 disulfide bond.

[0058]

Array: Lys Asn Val Arg Trp Cys Thr Ile Ser Gln Pro Glu Trp Phe Lys 1 5 10 15 Cys Arg Arg Trp Gln
 Trp Arg Met Lys Lys Leu Gly Ala Pro Ser 20 25 30 Ile Thr Cys Val Arg Arg Ala Phe 35 array number:
 -- die-length [of 29 arrays]: -- mold [of 32 arrays]: -- amino acid topology: -- class [of straight chain-
 like array]: -- description [of a peptide array]: -- this peptide and peptide which contains this peptide as
 fragmentation. It sets in the following array and they are No. 10. Cys and No. 27 Cys is carrying out the
 disulfide bond.

[0059]

Array: Thr Ile Ser Gln Pro Glu Trp Phe Lys Cys Arg Arg Trp Gln Trp 1 5 10 15 Arg Met Lys Lys Leu
 Gly Ala Pro Ser Ile Thr Cys Val Arg Arg 20 25 30 Ala Phe array number: -- die-length [of 30 arrays]: --
 - mold [of 47 arrays]: -- amino acid topology: -- class [of straight chain-like array]: -- description [of
 a peptide array]: -- this peptide and peptide which contains this peptide as fragmentation. In the
 following array, it is the die length 36 of an array, and they are No. 9, No. 26, and No. 35. No. 9 of the
 peptide which has Cys Cys and No. 26 Cys carries out a disulfide bond and they are No. 35 of the
 peptide of the die length 36 of the above-mentioned array. No. 10 of the peptide with which Cys is the
 die length 11 of an array, and has Cys in No. 10 Cys is carrying out the disulfide bond.

[0060]

Array: Val Ser Gln Pro Glu Ala Thr Lys Cys Phe Gln Trp Gln Arg Asn 1 5 10 15 Met Arg Lys Val Arg
 Gly Pro Pro Val Ser Cys Ile Lys Arg Asp 20 25 30 Ser Pro Ile Gln Cys Ile 35 Gly Arg ArgArg Arg Ser
 Val Gln Trp Cys Ala -- 1 5 10 array number: -- die-length [of 31 arrays]: -- mold [of five arrays]: --
 amino acid topology: -- class [of straight chain-like array]: -- description [of a peptide array]: -- this
 peptide and peptide which contains this peptide as fragmentation. It sets in the following array and is
 R01. The amino acid residue of the arbitration except Cys is shown.

[0061] Array: Lys R01 R01 R01 Lys1 5

[Translation done.]

*** NOTICES ***

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

TECHNICAL FIELD

[Field of the Invention] This invention relates to an antiparasitic drug. This invention relates to the drugs which prevent and treat the various diseases generated to those animals by the helminth or protozoa which is parasitic on animals, such as Homo sapiens and livestock, and a pet, in more detail. In addition, in the following publications, a worm means parasitism nature living things other than microorganisms, such as bacteria, a fungus, and a virus, and vocabulary called antimicrobial activity means bacteriostasis or the operation to sterilize for microorganisms, such as bacteria, a fungus, and a virus.

[Translation done.]

*** NOTICES ***

JPO and NCIPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

DESCRIPTION OF DRAWINGS

[Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1] Drawing 1 shows the relation between a parasitic survival rate and culture time amount.

[Drawing 2] Drawing 2 shows the relation between the rate of infection of a toxoplasma **** mouse germ cell, and the processing time.

[Translation done.]

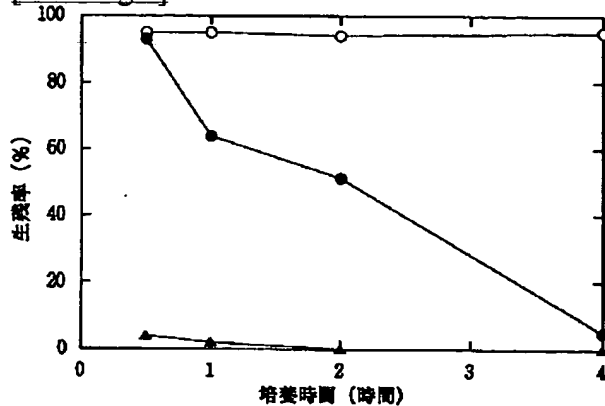
* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

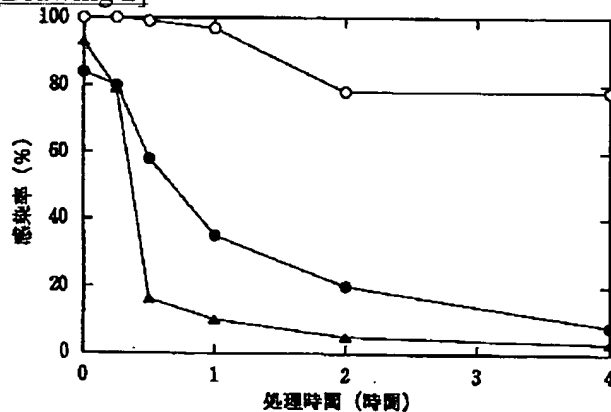
1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DRAWINGS

[Drawing 1]



[Drawing 2]



[Translation done.]

*** NOTICES ***

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] The antiparasitic drug which contains the derivative of the peptide which has the amino acid sequence of a publication in either of the array number 1 to the array numbers 31, and these peptides permitted pharmacologically, the salts of these peptides permitted pharmacologically, or two or more sorts of such mixture as an active principle.

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-40578

(43) 公開日 平成9年(1997)2月10日

(51) Int.Cl. ⁹	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 38/00	A E A		A 6 1 K 37/02	A E A
	A F J	8517-4H	C 0 7 K 5/08	Z N A
C 0 7 K 5/08	Z N A	8517-4H	5/083	
5/083		8517-4H	5/097	
5/097		8517-4H	5/10	
審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 11 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平7-195218

(22) 出願日 平成7年(1995)7月31日

(71) 出願人 000006127

森永乳業株式会社

東京都港区芝5丁目33番1号

(72) 発明者 島崎 敬一

北海道札幌市北区北9条西9丁目 北海道

大学農学部畜産学科内

(72) 発明者 齋藤 篤志

北海道帯広市稲田町西2線 (番地なし)

帯広畜産大学獣医学科内

(74) 代理人 弁理士 西澤 利夫

(54) 【発明の名称】 抗寄生虫剤

(57) 【要約】

【課題】 副作用が少なく、少量で有効な抗寄生虫剤を提供する。

【解決手段】 配列番号1から配列番号31のいずれかに記載のアミノ酸配列を有するペプチド、薬学的に許容されるこれらペプチドの誘導体、薬学的に許容されるこれらペプチドの塩、またはこれらの2種以上の混合物を有効成分として含有する抗寄生虫剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 配列番号1から配列番号31のいずれかに記載のアミノ酸配列を有するペプチド、薬学的に許容されるこれらペプチドの誘導体、薬学的に許容されるこれらペプチドの塩、またはこれらの2種以上の混合物を有効成分として含有する抗寄生虫剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】この発明は、抗寄生虫剤に関するものである。さらに詳しくは、この発明は、ヒトおよび家畜、ペット等の動物に寄生する蠕虫あるいは原虫によってそれらの動物に発生する各種疾病を予防および治療する薬剤に関するものである。なお、以下の記載において、寄生虫とは細菌、真菌、ウィルス等の微生物以外の寄生性生物を意味し、抗菌活性という用語は、細菌、真菌、ウィルス等の微生物を静菌または殺菌する作用を意味する。

【0002】

【従来の技術】寄生虫症（原虫症、蠕虫症）は、世界的視野より見れば、感染率も高く、特定の地域または衛生設備の整っていない地域では、未だに多くの犠牲者を出している。また、ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、ニワトリ等の家畜、イヌ、ネコ等の愛玩動物も寄生虫による疾患に罹患しやすい。寄生虫による疾患には、蛔虫、線虫、鉤虫、蟯虫、鞭虫、線毛虫、条虫、吸虫等による蠕虫症、またはマラリア、トキソプラズマ、ニューモシスチカリニ、アメーバ等による原虫症があり、それぞれの寄生虫によって、その宿主または寄生場所には特徴がある。

【0003】寄生虫が宿主にとって深刻な生命的危機を与えないとしても、特に家畜業界等においては、動物の飼料効率および成長速度が減少し、牛乳、羊毛等の生産に打撃を与える等、経済的損害は甚大である。また、愛玩動物への寄生虫の侵入は、愛玩動物と密接に関わる人々にとって大きな問題である。現在これらの寄生虫症に対して、バモ酸ピランテル等のピリミジン誘導体、アルベンダゾール、メベンダゾール等のベンツイミダゾール誘導体、プラジカンテル等のイソキノリン誘導体、リン酸ピペラジン、クエン酸ジメチルカルバマジン等のピペラジン誘導体等の駆虫剤、メトロニダゾール等のニトロイミダゾール誘導体、スルファメトキサゾール・トリメトプリム等のピリミジン誘導体、キニーネ等のアルカロイド系物質、イセチオン酸ペンタミジン等のジアミジン系物質、8-アミノキノリン等のキノリン系物質、テトラサイクリン等の抗生物質等の抗原虫剤が使用されている（日本臨床、第513ページ～第520ページ、1991年および「1991年版動物用医薬品用具要覧」、社団法人日本動物薬事協会、第217～218ページ、1991年）。しかしながら、これらの薬剤は腹痛、悪心、下痢、嘔吐等の副作用、妊婦への使用厳禁等好まし

くない欠点を有している。

【0004】一方、ラクトフェリンは、乳汁および唾液、涙、粘膜分泌液等のヒトを含む哺乳動物の体液に存在する鉄結合性タンパク質であり、大腸菌、カンジタ菌、クロストリジウム菌等の有害微生物に対して抗菌作用を示すことが知られている〔ジャーナル・オブ・ペディアトリクス(Journal of Pediatrics)、第94巻、第1ページ、1979年〕。また、ブドウ球菌および腸球菌に対して、0.5～30mg/mlの濃度で抗菌作用を有することが知られている〔ジャーナル・オブ・デューリー・サイエンス(Journal of Dairy Science)、第67巻、第606ページ、1984年〕。

【0005】この発明の発明者らは、ラクトフェリンの抗菌性に着目し、哺乳類のラクトフェリン、アボラクトフェリン、または金属飽和ラクトフェリン（以下、これらをまとめて「ラクトフェリン類」と記載することがある）を酸または酵素により加水分解した物質が、望ましくない副作用（例えば抗原性）等がなく、しかも未分解のラクトフェリン類よりも強い耐熱性および抗菌性を有することを発見し、既に特許出願を行った（特開平5-320068号公報）。

【0006】また、この発明の発明者らは、ラクトフェリンの分解物から強い抗菌活性を有するペプチドを単離し、それらのペプチドと同一のアミノ酸配列を有するペプチドまたはそれらのペプチドの誘導体を合成し20個のアミノ酸残基からなる抗菌性ペプチド（特開平5-92994号公報）、11個のアミノ酸残基からなる抗菌性ペプチド（特開平5-78392号公報）、6個のアミノ酸残基からなる抗菌性ペプチド（特開平5-148297号公報）、5個のアミノ酸残基からなる抗菌性ペプチド（特開平5-148296号公報）、3～6個のアミノ酸残基からなる抗菌性ペプチド（特開平5-148295号公報）を、それぞれ既に特許出願した。

【0007】さらに、この発明の発明者らは、ラクトフェリン類を酸または酵素により加水分解した物質と同一のアミノ酸配列を有するペプチドまたはこれらペプチドの誘導体に脳の保護作用（特願平4-327738号公報）、ラクトフェリン加水分解物に上皮細胞増殖因子による繊維芽細胞増殖を促進する作用（特開平6-48955号公報）および神経成長因子産生促進作用（特開平5-23557号公報）があることを見出し、それぞれ既に特許出願した。また、ラクトフェリンがヘパリンに結合する性質を利用して乳からラクトフェリンを分離精製する方法（特願昭63-255299号公報）も開示されている。

【0008】さらに、この発明の発明者らは、ラクトフェリン類およびラクトフェリン類を酸または酵素により加水分解した物質と同一のアミノ酸配列を有するペプチドが、水生動物の寄生生物性疾患に対して予防および治療効果を有することを見出し既に特許出願した（特開

平7-145069号公報)。ただし、これらのラクトフェリン類、その分解物および分解物と同一のアミノ酸配列を有するペプチドが、ヒトおよびウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、ニワトリ等の家畜、イヌ、ネコ等の愛玩動物に寄生する原虫または蠕虫等による寄生虫疾患に有効であることは従来知られておらず、またそのような事実を記載した刊行物も皆無である。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】前記従来技術から明らかのように、副作用の少ない抗寄生虫剤が要望されているが、未だ優れた物質は知られていないのが現状であった。この発明は、以上のとおりの事情に鑑みてなされたものであり、ヒトおよび家畜、ペット等の寄生虫疾患に対して、少量で有効な予防および治療効果を有し、かつ副作用が少ない抗寄生虫剤を提供することを目的としている。

【0010】

【課題を解決するための手段】この発明は、前記の課題を解決するものとして、配列番号1から配列番号31のいずれかに記載のアミノ酸配列を有するペプチド、薬学的に許容されるこれらペプチドの誘導体、薬学的に許容されるこれらペプチドの塩類（以下、これらをまとめて「ペプチド類」と記載することがある）、またはこれらの2種以上の混合物を有効成分として含有する抗寄生虫剤を提供する。

【0011】

【発明の実施の形態】この発明の抗寄生虫剤の有効成分であるペプチド類をラクトフェリン類から製造する場合、出発物質として使用するラクトフェリン類は、市販のラクトフェリン、哺乳類（例えば、ヒト、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ）の初乳、移行乳、常乳、末期乳等、またはこれらの乳の処理物である脱脂乳、ホエー等から常法（例えば、イオン交換クロマトグラフィー）により分離したラクトフェリン、それらを塩酸、クエン酸等により脱鉄したアボラクトフェリン、アボラクトフェリンを鉄、銅、亜鉛、マンガン等の金属をキレートさせた金属飽和または部分飽和ラクトフェリンであり、市販品または公知の方法により製造した調製品を使用することもできる。

【0012】この発明において使用するペプチド類は、ラクトフェリン類の分解物から分離手段によって得られるペプチド、これらのペプチドと同一のアミノ酸配列、相同なアミノ酸配列を有するペプチド、これらのペプチドの誘導体、これらのペプチドの薬学的に許容される塩類またはこれらの任意の混合物であり、公知の方法により化学的に合成することもできる。これらのペプチド類は、例えば、前記特開平5-92994号公報、特開平5-78392号公報、特開平5-148297号公報、特開平5-1498296号公報および特開平5-148295号公報の各発明に記載された方法によって

得ることができる。

【0013】前記の方法によって得られるペプチドは次のアミノ酸配列を有するペプチド、その誘導体または塩類を望ましい態様として例示できる。例えば、配列番号1、2および27のアミノ酸配列を有するペプチド、その塩類またはその誘導体（特開平5-78392号公報）、配列番号3、4、5および6のアミノ酸配列を有するペプチド、その塩類またはその誘導体（特開平5-148297号公報）、配列番号7、8、9および31のアミノ酸配列を有するペプチド、その塩類またはその誘導体（特開平5-148296号公報）、配列番号10から21のアミノ酸配列を有するペプチド、その塩類またはその誘導体（特開平5-148295号公報）、配列番号22から26、28、29および30のアミノ酸配列を有するペプチド、その塩類またはその誘導体（特開平5-92994号公報）である。

【0014】前記ペプチドの薬学的に許容される塩類としては、塩酸塩、リン酸塩、硫酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩等の酸付加塩を例示でき、誘導体としては、カルボキシル基をアミド化またはアミノ基をアシル化した誘導体を例示することができる。得られたペプチド類は、試験例4に示すように毒性が極めて低く、公知の方法により、錠剤、カプセル剤、トローチ剤、シロップ剤、顆粒剤、散剤、注射剤等の薬剤として適宜使用することができ、また軟膏剤、液状塗布剤、ローション剤、エアゾール（スプレー）剤、座剤等としても使用できる。さらにまた、食品、飼料、飲料水等に適宜混合することによっても投与可能である。

【0015】この発明の抗寄生虫剤の有効成分であるペプチド類の配合量は、症状等により適宜選択できるが、経口剤の場合体重1kg当たり少なくとも0.1mg、望ましくは1mg以上、注射剤の場合体重1kg当たり少なくとも0.02mg、望ましくは0.2mg以上、外用剤の場合1g当たり0.05~100mgである。

【0016】次に試験例を示し、この発明の抗寄生虫剤の有効成分であるペプチド類の効果等について詳しく説明する。

試験例1

この試験は、ペプチド類の殺寄生虫効果を調べるために行った。

1) 試験方法

参考例1の方法により製造した配列番号26のペプチドを0μg/ml（対照）、100μg/ml、1000μg/mlの各濃度で含有するD-MEM 1%BSA（1%BSAを含むDulbeccoの改変最小必要培地）にトキソプラズマ ゴンディー（*Toxoplasma gondii*）懸濁液（Cornelisen らの方法 [パラサイトロジー (Parasitology)、第83巻、第103ページ~第108ページ、1981年] により分離) を添加し、37℃で、30分、または1時間、2時間、4時間培養を行った。培養

終了後、それぞれの培養液を1, 200×g、10分間遠心分離して寄生虫を集め、リン酸緩衝液(PBS)で3回洗浄を行い、再びD-MEM1%BSAに1×10⁶個/mlの寄生虫濃度で懸濁した。これらの懸濁液5μlに対し、等量の0.5%トリパンブルーを含有するPBSを添加し、検鏡下トキソプラズマ ゴンディー(*Toxoplasma gondii*)の生残率の計数を行った。

2) 試験結果

この試験の結果は、図1に示すとおりである。図1は、トキソプラズマ ゴンディー(*Toxoplasma gondii*)の生残率を示し、縦軸および横軸は、それぞれ寄生虫の生残率(染色されない寄生虫の割合)および培養時間を示し、○、●および▲は、それぞれ対照、配列番号26のペプチドを100μg/ml含む培養液および配列番号26のペプチドを1000μg/ml含む培養液を示す。

【0017】図1から明らかなように、対照群では培養4時間後まで寄生虫の生残率に変化がないのに対し、配列番号26のペプチドを100μg/ml含む培養液中では、1、2、および4時間後の寄生虫の生残率が、それぞれ64%、51%、および5%であり、また配列番号26のペプチドを1000μg/ml含む培養液中では、30分後以上の寄生虫の生残率がいずれも5%以下であった。この結果から、配列番号26のペプチドに殺寄生虫効果があることが認められた。なお、ペプチドの種類を変更して試験したが、ほぼ同様な結果が得られた。

試験例2

この試験は、マウス胚細胞を用い、ペプチド類の寄生虫細胞内侵入阻止効果を調べるために行った。

1) 試験方法

マウス胚細胞(Omata らの方法[パラサイトロジー・リサーチ(Parasitology Research)、第75巻、第189ページ~第193ページ、1990年]により調製)をD-MEM10%FBS(10%FBSを含むDulbeccoの改変最小必要培地)中で培養後、0.025%トリパンを含むPBS中で保温し、800×g、10分間の遠心分離によって細胞を集め、再びD-MEM10%FBSに5×10⁴細胞/mlの濃度で懸濁し、これをそれぞれ200μlずつ培養プレート(直径15mm、松波ガラス社製)にまき、37℃で1昼夜培養した。このマウス胚細胞の培養液中に、試験例1と同様の方法により配列番号26のペプチドで0時間、または15分、30分、1時間、2時間、4時間処理を行ったトキソプラズマ ゴンディー(*Toxoplasma gondii*)の培養液を0.1ml添加し、さらに37℃で培養を行った。この18時間後に、プレートをPBSにて洗浄し、メタノールにより固定化の後、ギムザ染色を行った。マウス胚細胞500個に対するトキソプラズマ ゴンディー(*Toxoplasma gondii*)寄生細胞の割合を計数し、感染率を求めた。

2) 試験結果

この試験の結果は、図2に示すとおりである。図2は、トキソプラズマ ゴンディー(*Toxoplasma gondii*)によるマウス胚細胞の感染率を示し、縦軸および横軸は、それぞれマウス胚細胞の感染率および寄生虫の配列番号26のペプチドによる処理時間を示し、○、●および▲は、それぞれ対照、配列番号26のペプチドを100μg/ml含む培養液および配列番号26のペプチドを1000μg/ml含む培養液を示す。

【0018】図2から明らかなように、対照群では処理時間4時間まで寄生虫の感染率が78%以上であるのに対し、配列番号26のペプチド100μg/mlで、15分、30分、1、2、および4時間処理した後の寄生虫による感染率は、それぞれ80%、58%、35%、20%および8%であり、また配列番号26のペプチド1000μg/mlで、30分、および1時間以上処理した後の寄生虫による感染率は、それぞれ16%、および10%以下であった。この結果から、配列番号26のペプチドに、寄生虫の細胞内侵入阻止効果があることが認められた。なお、ペプチドの種類を変更して試験したが、ほぼ同様な結果が得られた。

試験例3

この試験は、マウスを用い、試験例2と同様にペプチド類の寄生虫感染防止効果を調べるために行った。

1) 試験方法

試験例1の試験方法と同様の方法で、トキソプラズマ ゴンディー(*Toxoplasma gondii*)懸濁液を配列番号26のペプチド0μg/ml(対照)、100μg/ml、1000μg/mlで4時間処置した後、各群5匹のマウスの腹腔に、それぞれ100個のトキソプラズマ ゴンディー(*Toxoplasma gondii*)を注入した。その後、30日間にわたりマウスの生存をモニターした。

2) 試験結果

この試験の結果は、表1に示すとおりである。表1は、寄生虫注入後のマウスの生存数の変化を示す。

【0019】表1から明らかなように、ペプチド無処理の寄生虫を注入した群(対照群)では注入9日後までに5匹全例が死亡したのに対し、配列番号26のペプチド100μg/ml、1000μg/mlで4時間処置した寄生虫を注入した群では、注入9日後までそれぞれ全例が生存しており、さらに1000μg/ml処置群では、注入30日後まで5例中4例が生存していた。この結果から、配列番号26のペプチドに、殺寄生虫効果があることが、実際の生体を用いて確認された。なお、ペプチドの種類を変更して試験したが、ほぼ同様な結果が得られた。

【0020】

【表1】

試 験 群	生 存 率 (%)	
	注入9日後	注入30日後
対 照 群	0	0
100 μ g/ml 処置群	100	20
1000 μ g/ml 処置群	100	80

【0021】試験例4

この試験は、ペプチド類の急性毒性を調べるために行った。

1) 試験方法

6週齢のCD(SD)系のラット(日本SLCから購入)の両性を用い、雄および雌を無作為にそれぞれ4群(1群5匹)に分けた。

【0022】体重1kg当たり1000または2000mgの割合で参考例1と同一の方法で製造した配列番号26のペプチドを注射用水(大塚製薬社製)に溶解し、体重100g当たり4mlの割合で金属製玉付き針を用いて単回強制経口投与し、急性毒性を試験した。

2) 試験結果

この試験の結果、このペプチドを1000mg/kg体重または2000mg/kg体重の割合で投与した群に死亡例は認められなかった。従って、このペプチドのLD₅₀は、2000mg/kg体重以上であり、毒性は極めて低いことが判明した。なお、他のペプチド類についても同様の試験を行ったが、ほぼ同様な結果が得られた。

参考例1

市販のウシ・ラクトフェリン(シグマ社製)50mgを精製水0.9mlに溶解し、0.1規定の塩酸でpHを2.5に調整し、のち市販のブタペプシン(シグマ社製)1mgを添加し、37℃で6時間加水分解した。次いで0.1規定の酸化ナトリウムでpHを7.0に調整し、80℃で10分間加熱して酵素を失活させ、室温に冷却し、15,000rpmで30分間遠心分離し、透明な上清を得た。この上清100 μ lをTSKゲルODS-120T(東ソー社製)を用いた高速液体クロマトグラフィーにかけ、0.8ml/分の流速で試料注入後10分間0.05%TFA(トリフルオロ酢酸)を含む20%アセトニトリルで溶出し、のち30分間0.05%TFAを含む20~60%のアセトニトリルのグラジエントで溶出し、24~25分の間に溶出する画分を集め、真空乾燥した。この乾燥物を2%(W/V)の濃度で精製水に溶解し、再度TSKゲルODS-120T(東ソー社製)を用いた高速液体クロマトグラフィーにかけ、0.8ml/分の流速で試料注入後10分間0.05%TFAを含む24%アセトニトリルで溶出し、のち30分間0.05%TFAを含む24~32%のアセトニトリルのグラジエントで溶出し、33.5~35.5分の間に溶出する画分を集めた。上記の操作を25回反復し、真空乾燥し、ペプチド約1.5mgを得た。

【0023】上記のペプチドを6N塩酸で加水分解し、アミノ酸分析計を用いて常法によりアミノ酸組成を分析した。同一の試料を気相シーケンサー(アプライド・バイオシステムズ社製)を用いて25回のエドマン分解を行ない、25個のアミノ酸残基の配列を決定した。またDTNB[5,5-ジチオビス(2-ニトロベンゾイック・アシド)]を用いたジスルフィド結合分析法[アナリティカル・バイオケミストリー(Analytical Biochemistry)、第67巻、第493頁、1975年]によりジスルフィド結合が存在することを確認した。

【0024】その結果、このペプチドは、25個のアミノ酸残基からなり、3番目と20番目のシステイン残基がジスルフィド結合し、3番目のシステイン残基からN-末端側に2個のアミノ酸残基が、20番目のシステイン残基からC-末端側に5個のアミノ酸がそれぞれ結合した、配列番号26に記載のアミノ酸配列を有していることが確認された。

参考例2

ペプチド自動合成装置(ファルマシアLKBバイオテクノロジー社製。LKB Bio lynx 4170)を用い、シェパード等による固相ペプチド合成法[ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイエティー・パーキンI(Journal of Chemical Society Perkin I)、第538頁、1981年]に基づいてペプチドを次のようにして合成した。

【0025】アミン官能基を9-フルオレニルメトキシカルボニル基で保護したアミノ酸[以下Fmoc-アミノ酸またはFmoc-固有のアミノ酸の名称(例えば、Fmoc-アスパラギン)と記載することがある]に、N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミドを添加して所望のアミノ酸の無水物を生成させ、このFmoc-アミノ酸無水物を合成に用いた。ペプチド鎖を製造するためにC-末端のアスパラギン残基に相当するFmoc-アスパラギン無水物を、そのカルボキシル基を介し、ジメチルアミノピリジンに触媒としてウルトロシンA樹脂(ファルマシアLKBバイオテクノロジー社製)に固定する。次いでこの樹脂をピペリジンを含むジメチルホルムアミドで洗浄し、C-末端アミノ酸のアミン官能基の保護基を除去する。のちアミノ酸配列のC-末端から2番目に相当するFmoc-アルギニン無水物を前記C-末端アミノ酸残基を介して樹脂に固定されたアルギニンの脱保護アミン官能基にカップリングさせた。以下同様にして順次グルタミン、トリプトファン、グルタミン、およびフェニルアラニンを固定した。全部のアミノ酸のカップリングが終了し、所望のアミノ酸配列のペプチド鎖が形成された後、94%TFA、5%フェノール、および1%エタンジオールからなる溶媒でアセトアミドメチル以外の保護基の除去およびペプチドの脱離を行ない、高速液体クロマトグラフィーによりペプチドを精製し、この溶液を濃縮し、乾燥して、ペプチド粉末を得た。

【0026】前記のペプチドについてアミノ酸分析計を用いて常法によりアミノ酸組成を分析し、配列番号10に記載のアミノ酸配列を有することを確認した。次に実施例を示してこの発明をさらに詳細かつ具体的に説明するが、この発明は以下の例に限定されるものではない。*

配列番号10のペプチド	10.0 (mg).
乳糖一水和物	30.0
トウモロコシデンブ	19.8
結晶セルロース	28.0
ケイ酸マグネシウム五水和物	2.0
ステアリン酸マグネシウム	0.2

配列番号10のペプチド、乳糖一水和物、トウモロコシデンブおよび結晶セルロースの混合物に滅菌水を適宜添加しながら均一に混練し、50℃で3時間乾燥し、得られた乾燥物にケイ酸マグネシウム五水和物およびステアリン酸マグネシウムを添加して混合し、常法により打錠機で打錠した。なお、ペプチド以外の原料はいずれも市販品を用いた。

実施例2

注射用水（大塚製薬社製）1mlに、参考例1と同一の方法により製造した配列番号26のペプチド粉末10mgおよび塩化ナトリウム（和光純薬工業社製）9mgの割合で溶解し、水酸化ナトリウム（和光純薬工業社製）および塩酸（和光純薬工業社製）でpHを約7に調整し、汙過滅菌し、常法により1mlずつアンプルに充填※

配列番号26のペプチド	0.1 (g)
スクワラン	10.0
白色ワセリン	8.0
セトステアリルアルコール	8.0
グリセリンモノステアレート	2.0
ポリオキシエチレンモノステアレート	1.0
パラオキシ安息香酸メチル	0.2
パラオキシ安息香酸プロピル	0.1
1,3-ブチレングリコール	2.5
滅菌精製水	68.1

【0029】

【発明の効果】以上詳しく説明したとおり、この発明は、ペプチド類を有効成分として含有する抗寄生虫剤に係るものであり、この発明によって奏せられる効果は次のとおりである。

- (1) 副作用が少ない。
- (2) 耐熱性があり、水に可溶性で、水溶液中で安定なため、薬剤として安定である。
- (3) ペプチドは抗菌作用を有するので、製剤化に当たり防腐剤を使用する必要がない。
- (4) 正常細胞に対しては細胞毒性を示さず、寄生虫に対してのみ毒性を示す。

【0030】

【配列表】配列番号：1

配列の長さ：11

*【0027】

【実施例】

実施例1

1錠当たり次の配合割合の錠剤を製造した。参考例2と同一の方法により製造した

10.0 (mg).
30.0
19.8
28.0
2.0
0.2

※し、注射用の抗寄生虫剤を製造した。

実施例3

注射用水（大塚製薬社製）10mlに、参考例2と同一の方法により製造した配列番号10のペプチド粉末1mgおよびD-マンニット（和光純薬工業社製）49.5mgの割合で溶解し、リン酸緩衝剤粉末（和光純薬工業社製）の水溶液でpHを約7に調整し、汉過滅菌し、常法により1mlずつバイアル瓶に充填し、凍結乾燥し、注射用の抗寄生虫剤を製造した。

実施例4

100g当たり次の配合割合の軟膏を常法により製造した。なお、ペプチド以外の原料はいずれも市販品を用いた。

【0028】参考例1と同一の方法により製造した

0.1 (g)
10.0
8.0
8.0
2.0
1.0
0.2
0.1
2.5
68.1

★配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列の特徴：このペプチド、およびこのペプチドをフラグメントとして含むペプチド。下記配列において、R01はCysを除く任意のアミノ酸残基を示す。

【0031】配列：

Lys R01 R01 R01 R01 Gln R01 R01 Met Lys Lys

1 5 10

配列番号：2

配列の長さ：11

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

★50 配列の特徴：このペプチド、およびこのペプチドをフラ

1 1

グメントとして含むペプチド。下記配列において、R01はCysを除く任意のアミノ酸残基を示す。

【0032】配列：

Lys R01 R01 R01 Gln R01 R01 Met Arg Lys

1 5 10

配列番号：3

配列の長さ：6

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列の特徴：このペプチド、およびこのペプチドをフラグメントとして含むペプチド。下記配列において、R01はCysを除く任意のアミノ酸残基を示す。

【0033】配列：

Arg R01 R01 R01 Arg

1 5

配列番号：4

配列の長さ：6

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列の特徴：このペプチド、およびこのペプチドをフラグメントとして含むペプチド。下記配列において、R01はCysを除く任意のアミノ酸残基を示す。

【0034】配列：

Lys R01 R01 R01 Arg

1 5

配列番号：5

配列の長さ：6

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列の特徴：このペプチド、およびこのペプチドをフラグメントとして含むペプチド。下記配列において、R01はCysを除く任意のアミノ酸残基を示す。

【0035】配列：

Lys R01 R01 R01 Lys

1 5

配列番号：6

配列の長さ：6

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列の特徴：このペプチド、およびこのペプチドをフラグメントとして含むペプチド。下記配列において、R01はCysを除く任意のアミノ酸残基を示す。

【0036】配列：

Arg R01 R01 R01 Lys

1 5

配列番号：7

1 2

配列の長さ：5

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列の特徴：このペプチド、およびこのペプチドをフラグメントとして含むペプチド。下記配列において、R01はCysを除く任意のアミノ酸残基を示す。

【0037】配列：

Arg R01 R01 Arg

10 1 5

配列番号：8

配列の長さ：5

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列の特徴：このペプチド、およびこのペプチドをフラグメントとして含むペプチド。下記配列において、R01はCysを除く任意のアミノ酸残基を示す。

【0038】配列：

20 Lys R01 R01 Arg

1 5

配列番号：9

配列の長さ：5

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列の特徴：このペプチド、およびこのペプチドをフラグメントとして含むペプチド。下記配列において、R01はCysを除く任意のアミノ酸残基を示す。

30 【0039】配列：

Arg R01 R01 Lys

1 5

配列番号：10

配列の長さ：6

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列の特徴：このペプチド、およびこのペプチドをフラグメントとして含むペプチド。

40 【0040】配列：

Phe Gln Trp Gln Arg Asn

1 5

配列番号：11

配列の長さ：5

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列の特徴：このペプチド、およびこのペプチドをフラグメントとして含むペプチド。

50 【0041】配列：

13

Phe Gln Trp Gln Arg

1 5

配列番号: 12

配列の長さ: 4

配列の型: アミノ酸

トポロジー: 直鎖状

配列の種類: ペプチド

配列の特徴: このペプチド、およびこのペプチドをフラグメントとして含むペプチド。

【0042】配列:

Gln Trp Gln Arg

1

配列番号: 13

配列の長さ: 3

配列の型: アミノ酸

トポロジー: 直鎖状

配列の種類: ペプチド

配列の特徴: このペプチド、およびこのペプチドをフラグメントとして含むペプチド。

【0043】配列:

Trp Gln Arg

1

配列番号: 14

配列の長さ: 5

配列の型: アミノ酸

トポロジー: 直鎖状

配列の種類: ペプチド

配列の特徴: このペプチド、およびこのペプチドをフラグメントとして含むペプチド。

【0044】配列:

Arg Arg Trp Gln Trp

1 5

配列番号: 15

配列の長さ: 4

配列の型: アミノ酸

トポロジー: 直鎖状

配列の種類: ペプチド

配列の特徴: このペプチド、およびこのペプチドをフラグメントとして含むペプチド。

【0045】配列:

Arg Arg Trp Gln

1

配列番号: 16

配列の長さ: 4

配列の型: アミノ酸

トポロジー: 直鎖状

配列の種類: ペプチド

配列の特徴: このペプチド、およびこのペプチドをフラグメントとして含むペプチド。

【0046】配列:

14

Trp Gln Trp Arg

1

配列番号: 17

配列の長さ: 3

配列の型: アミノ酸

トポロジー: 直鎖状

配列の種類: ペプチド

配列の特徴: このペプチド、およびこのペプチドをフラグメントとして含むペプチド。

10 【0047】配列:

Gln Trp Arg

1

配列番号: 18

配列の長さ: 6

配列の型: アミノ酸

トポロジー: 直鎖状

配列の種類: ペプチド

配列の特徴: このペプチド、およびこのペプチドをフラグメントとして含むペプチド。

20 【0048】配列:

Leu Arg Trp Gln Asn Asp

1 5

配列番号: 19

配列の長さ: 5

配列の型: アミノ酸

トポロジー: 直鎖状

配列の種類: ペプチド

配列の特徴: このペプチド、およびこのペプチドをフラグメントとして含むペプチド。

30 【0049】配列:

Leu Arg Trp Gln Asn

1 5

配列番号: 20

配列の長さ: 4

配列の型: アミノ酸

トポロジー: 直鎖状

配列の種類: ペプチド

配列の特徴: このペプチド、およびこのペプチドをフラグメントとして含むペプチド。

40 【0050】配列:

Leu Arg Trp Gln

1

配列番号: 21

配列の長さ: 3

配列の型: アミノ酸

トポロジー: 直鎖状

配列の種類: ペプチド

配列の特徴: このペプチド、およびこのペプチドをフラグメントとして含むペプチド。

50 【0051】配列:

Arg Trp Gln

1

配列番号: 22

配列の長さ: 20

配列の型: アミノ酸

トポロジー: 直鎖状

15

16

* 配列の種類: ペプチド

配列の特徴: このペプチド、およびこのペプチドをフラグメントとして含むペプチド。下記配列において、2番の Cysと19番の Cysがジスルフィド結合している。

【0052】

*

配列:

Lys Cys Arg Arg Trp Gln Trp Arg Met Lys Lys Leu Gly Ala Pro

1 5 10 15

Ser Ile Thr Cys Val

20

配列番号: 23

配列の長さ: 20

配列の型: アミノ酸

トポロジー: 直鎖状

配列の種類: ペプチド

※配列の特徴: このペプチド、およびこのペプチドをフラグメントとして含むペプチド。下記配列においてCys*は、ジスルフィド結合の形成を防止するため、チオール基を化学的に修飾したシステインを示す。

※ 【0053】

配列:

Lys Cys* Arg Arg Trp Gln Trp Arg Met Lys Lys Leu Gly Ala Pro

1 5 10 15

Ser Ile Thr Cys* Val

20

配列番号: 24

配列の長さ: 20

配列の型: アミノ酸

トポロジー: 直鎖状

配列の種類: ペプチド

★配列の特徴: このペプチド、およびこのペプチドをフラグメントとして含むペプチド。下記配列において、2番の Cysと19番の Cysがジスルフィド結合している。

【0054】

★

配列:

Lys Cys Phe Gln Trp Gln Arg Asn Met Arg Lys Val Arg Gly Pro

1 5 10 15

Pro Val Ser Cys Ile

20

配列番号: 25

配列の長さ: 20

配列の型: アミノ酸

トポロジー: 直鎖状

配列の種類: ペプチド

☆配列の特徴: このペプチド、およびこのペプチドをフラグメントとして含むペプチド。下記配列においてCys*は、ジスルフィド結合の形成を防止するため、チオール基を化学的に修飾したシステインを示す。

☆ 【0055】

配列:

Lys Cys* Phe Gln Trp Gln Arg Asn Met Arg Lys Val Arg Gly Pro

1 5 10 15

Pro Val Ser Cys* Ile

20

配列番号: 26

配列の長さ: 25

配列の型: アミノ酸

トポロジー: 直鎖状

配列の種類: ペプチド

◆配列の特徴: このペプチド、およびこのペプチドをフラグメントとして含むペプチド。下記配列において、3番の Cysと20番の Cysがジスルフィド結合している。

【0056】

◆

配列:

Phe Lys Cys Arg Arg Trp Gln Trp Arg Met Lys Lys Leu Gly Ala

1 5 10 15

Pro Ser Ile Thr Cys Val Arg Arg Ala Phe

	17		20		25		18
配列番号：27						* 配列の種類：ペプチド	
配列の長さ：11						配列の特徴：このペプチド、およびこのペプチドをフラ	
配列の型：アミノ酸						グメントとして含むペプチド。	
トポロジー：直鎖状						* 【0057】	
						配列：	
						Lys Thr Arg Arg Trp Gln Trp Arg Met Lys Lys	
						1 5 10	
配列番号：28						* 配列の特徴：このペプチド、およびこのペプチドをフラ	
配列の長さ：38						10 グメントとして含むペプチド。下記配列において、16	
配列の型：アミノ酸						番の Cysと33番の Cysとがジスルフィド結合してい	
トポロジー：直鎖状						る。	
配列の種類：ペプチド						* 【0058】	
						配列：	
						Lys Asn Val Arg Trp Cys Thr Ile Ser Gln Pro Glu Trp Phe Lys	
						1 5 10 15	
						Cys Arg Arg Trp Gln Trp Arg Met Lys Lys Leu Gly Ala Pro Ser	
						20 25 30	
						Ile Thr Cys Val Arg Arg Ala Phe	
						35	
配列番号：29						★ 配列の特徴：このペプチド、およびこのペプチドをフラ	
配列の長さ：32						グメントとして含むペプチド。下記配列において、10	
配列の型：アミノ酸						番の Cysと27番の Cysとがジスルフィド結合してい	
トポロジー：直鎖状						る。	
配列の種類：ペプチド						★ 【0059】	
						配列：	
						Thr Ile Ser Gln Pro Glu Trp Phe Lys Cys Arg Arg Trp Gln Trp	
						1 5 10 15	
						Arg Met Lys Lys Leu Gly Ala Pro Ser Ile Thr Cys Val Arg Arg	
						20 25 30	
						Ala Phe	
配列番号：30						☆の長さ36であって9番、26番、及び35番に Cysを	
配列の長さ：47						有するペプチドの、9番の Cysと26番の Cysとがジス	
配列の型：アミノ酸						ルフィド結合し、上記配列の長さ36のペプチドの35	
トポロジー：直鎖状						番の Cysが、配列の長さ11であって10番にCysを有	
配列の種類：ペプチド						するペプチドの10番の Cysとがジスルフィド結合して	
配列の特徴：このペプチド、およびこのペプチドをフラ						いる。	
グメントとして含むペプチド。下記配列において、配列☆						【0060】	
						配列：	
						Val Ser Gln Pro Glu Ala Thr Lys Cys Phe Gln Trp Gln Arg Asn	
						1 5 10 15	
						Met Arg Lys Val Arg Gly Pro Pro Val Ser Cys Ile Lys Arg Asp	
						20 25 30	
						Ser Pro Ile Gln Cys Ile	
						35	
						Gly Arg Arg Arg Arg Ser Val Gln Trp Cys Ala	
						1 5 10	
配列番号：31						◆トポロジー：直鎖状	
配列の長さ：5						配列の種類：ペプチド	
配列の型：アミノ酸						◆50 配列の特徴：このペプチド、およびこのペプチドをフラ	

19

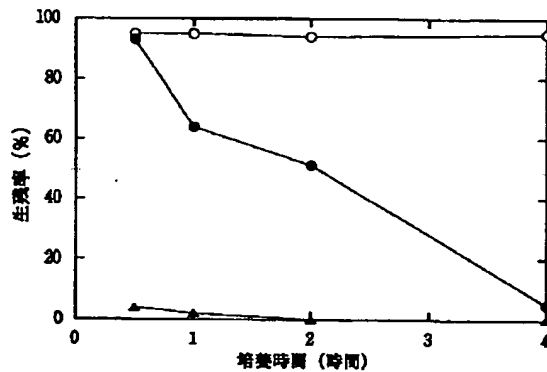
グメントとして含むペプチド。下記配列において、R01は Cysを除く任意のアミノ酸残基を示す。

【0061】配列：

Lys R01 R01 R01 Lys

1 5

【図1】



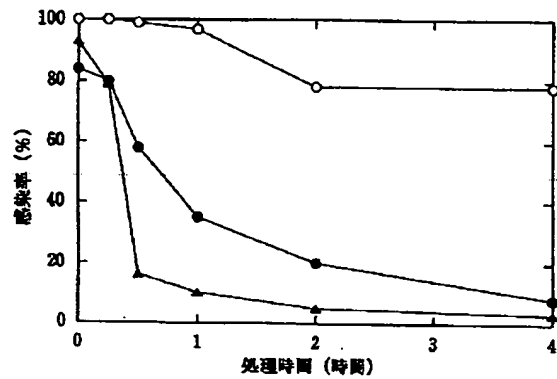
20

【図面の簡単な説明】

【図1】図1は、寄生虫の生存率と培養時間との関係を示す。

【図2】図2は、トキソプラズマによるマウス胚細胞の感染率と処理時間との関係を示す。

【図2】



フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁶

C07K 5/10
5/103
5/11
5/117
7/06
7/08
14/46

識別記号

庁内整理番号

8517-4H
8517-4H
8517-4H
8517-4H
8517-4H
8517-4H
8517-4H

F I

C07K 5/103
5/11
5/117
7/06
7/08
14/46
A61K 37/02

技術表示箇所

A F J